

学位授与番号	医博甲第1002号
学位授与年月日	平成3年3月31日
氏名	北林 一 男
学位論文題目	イヌ同種膵移植における 15-deoxyspergualin の投与方法に関する実験的研究

論文審査委員	主査	教授	宮崎 逸 夫
	副査	教授	橋本 和 夫
		教授	中 沼 安 二

内容の要旨および審査の結果の要旨

膵移植は従来のインスリン療法では成し得なかった糖尿病性2次病変の予防および進行の防止を目的として欧米で広く行われている。一般に、臓器移植においては免疫抑制の成否が移植成績に占める割合は大きく、シクロスポリン (CsA) の登場で移植成績は向上した。しかし、CsAは腎や膵に対する毒性を有しているため、腎移植や膵移植ではCsA投与を主体とした予防的免疫抑制療法を必要最小限に維持しながら、拒絶反応を早期に診断して適切な治療を行うことが必要となる。15-deoxyspergualin (DSG) は1981年本邦で開発された免疫抑制剤であり、本研究ではイヌ同種膵移植における拒絶反応に対するDSGの治療的投与の有効性を検索した。また拒絶反応の早期診断指標として血中プロスタグランジン (PGs) を測定し、DSG投与による血中PGsの変動を併せて検討した。方法は雑種成犬を用いて同種膵移植モデルを作成し、術後第4日目より4日間DSGを投与した。DSGの投与量により、I群: DSG非投与群 (n=5)、II群: DSG 1.0 mg/kg/day投与群 (n=5)、III群: DSG 3.0 mg/kg/day投与群 (n=5)、IV群: DSG 5.0 mg/kg/day投与群 (n=5) の4群に分類した。術後空腹時血糖、血清インスリン、血中thromboxane B₂ (TXB₂)、血中6-keto-prostaglandin F₁ α (6-keto-PGF₁ α) を測定した。また、術後第14日目に移植膵の組織学的検索を行った。結果は下記のごとくである。

1. 拒絶反応に対してDSG 3.0 mg/kg/day以上4日間の投与により、移植膵の有意な生着延長を得ることができた。2. DSGの効果は投与した容量に依存性に発現し、インスリン分泌および移植膵組織に関しても投与量に応じて良好な保存が認められた。しかしDSG 5 mg/kg/day投与群では移植膵は生着しているにもかかわらず副作用のため40%が死亡した。3. DSG非投与群では拒絶反応にともなって術後第3日目から第5日目においてTXB₂およびTXB₂/6-keto-PGF₁ αは有意に上昇した。第4日目よりDSGを投与するとDSG 1.0 mg/kg/day投与群では第5日目においてTXB₂およびTXB₂/6-keto-PGF₁ αは両者ともに低下したがDSG非投与群と比較して有意差は認めなかった。DSG 3.0 mg/kg/day投与群では第5日目においてTXB₂/6-keto-PGF₁ αはDSG非投与群と比較して有意に低下したが、TXB₂には有意な低下を認めなかった。DSG 5.0 mg/kg/day投与群ではTXB₂およびTXB₂/6-keto-PGF₁ αは両者ともに第5日目においてDSG非投与群と比較して有意に低下した。

以上の結果はDSGが拒絶反応を有効に治療しようと同時に、DSGの作用機序の1つに血中TXB₂の抑制が関係していることを示唆している。

以上本論は膵移植に寄与する労作であると認められた。